

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

| | | | |
|--|--|---|---|
| (51) Classification internationale des brevets⁵ : A61K 9/51 | | A1 | (11) Numéro de publication internationale: WO 93/25195 (43) Date de publication internationale: 23 décembre 1993 (23.12.93) |
| (21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR93/00594 (22) Date de dépôt international: 16 juin 1993 (16.06.93) | | (74) Mandataire: LE GUEN, Gérard; Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne-d'Orves, F-75441 Paris Cédex 09 (FR). | |
| (30) Données relatives à la priorité: 92/07287 16 juin 1992 (16.06.92) FR | | (81) Etats désignés: JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). | |
| (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) [FR/FR]; 15, quai Anatole-France, F-75007 Paris (FR). | | Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> | |
| (72) Inventeurs ; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement) : SKIBA, Mohamed [MA/FR]; 12, chemin des Hauts-Graviers, F-91370 Verrières-le-Buisson (FR). WOUSSIDJEWE, Denis [CM/FR]; 90 B, avenue François-Molé, F-92160 Antony (FR). COLEMAN, Antony [GB/FR]; 13, rue Machelard, F-91640 Briss-sous-Forges (FR). FESSI, Hatem [TN/FR]; 3, rue Friant, F-75014 Paris (FR). DEVISSAGUET, Jean-Philippe [FR/FR]; 14, boulevard d'Inkermann, F-92200 Neuilly-sur-Seine (FR). DUCHENE, Dominique [FR/FR]; 8 bis, rue Laurent-Pichat, F-75116 Paris (FR). PUISIEUX, Francis [FR/FR]; 66, rue de Strasbourg, F-94700 Maisons-Alfort (FR). | | | |
| (54) Title: PREPARATION AND USE OF NOVEL CYCLODEXTRIN-BASED DISPERSIBLE COLLOIDAL SYSTEMS IN THE FORM OF NANOSPHERES | | | |
| (54) Titre: PREPARATION ET UTILISATION DE NOUVEAUX SYSTEMES COLLOIDAUX DISPERSIBLES A BASE DE CYCLODEXTRINE, SOUS FORME DE NANOSPHERES | | | |
| (57) Abstract <p>A nanoparticulate system prepared by: 1) preparing a liquid phase essentially consisting of a solution of cyclodextrin modified by acyl groups in an organic solvent or solvent mixture, an active molecule being optionally added thereto; 2) preparing a second liquid phase essentially consisting of water or an aqueous mixture optionally containing one or more surfactants, and optionally having an active molecule added thereto; and 3) gently stirring one of the liquid phases resulting from 1) or 2) into the other in order to obtain, almost instantaneously, a colloidal solution of modified cyclodextrin nanospheres. If required, all or part of the solvent and all or part of the water may be removed. Said system may be used as a carrier for pharmaceuticals, cosmetics, chemicals, etc.</p> | | | |
| (57) Abrégé <p>La préparation du système nanoparticulaire est caractérisée selon l'invention en ce que: 1) on prépare une phase liquide constituée essentiellement par une solution de cyclodextrine modifiée par des groupes acyle dans un solvant ou un mélange de solvants organique(s), et pouvant être additionnée d'une molécule active; 2) on prépare une seconde phase liquide constituée essentiellement par de l'eau ou un mélange aqueux, pouvant contenir un ou plusieurs surfactifs, et pouvant être additionnée d'une molécule active; 3) on ajoute sous agitation modérée, l'une des phases liquides obtenues sous 1) ou 2) à l'autre de manière à obtenir pratiquement instantanément une suspension colloïdale de nanosphères de cyclodextrine modifiée. Le cas échéant on élimine tout ou partie du solvant et de l'eau. Applications: vecteurs de produits chimiques, pharmaceutiques, cosmétiques, etc.</p> | | | |

- 1 -

"Préparation et utilisation de nouveaux systèmes colloïdaux dispersibles à base de cyclodextrine, sous forme de nanosphères"

La présente invention a pour objet la préparation et l'application d'un nouveau système colloïdal dispersible à base de cyclodextrine sous forme de particules sphériques de type matriciel et de taille 5 allant de 90 à 900 nm (nanosphères), pouvant contenir une molécule active.

Des particules submicroniques sont déjà connues notamment d'après BE-A-808 034, BE-A-839 748, BE-A-869 107, FR-A-2 504 408, EP-A-02 75 796 et EP-A-03 49 10 428.

Ainsi, les brevets belges n°808 034 et 839 748 décrivent des particules submicroniques formées de matières polymérisables comme les dérivés de l'acide acrylique ou méthacrylique par exemple le méthacrylate 15 de méthyle ou de butyle, le méthacrylamide ou un mélange de ces composés. Les particules submicroniques formées par polymérisation micellaire de ces différents monomères ont à la fois la propriété d'enrober totalement ou partiellement la substance biologiquement active et la 20 propriété de former des suspensions aqueuses colloïdales qui permettent une administration parentérale de ces particules ainsi chargées de molécules biologiquement actives.

Cependant, les polymères de dérivés de 25 l'acide acrylique ou méthacrylique décrits dans ces brevets pour la préparation de particules submicroniques, contenant une molécule biologiquement active, sont substantiellement stables de sorte qu'ils subsistent longtemps tels quels dans les tissus ou dans la cavité 30 où ils ont été administrés et ceci constitue un inconvénient, plus particulièrement dans le cas d'administration parentérale en médecine humaine.

Le brevet belge n°869 107 remédie à ce

aqueuse de la matière première macromoléculaire dans une phase continue huileuse. Cette émulsion devant être très fine, l'utilisation de surfactifs et d'appareillages ad-hoc (sonicateur, etc) est indispensable pour obtenir des nanoparticules de taille convenable. Quant aux nanoparticules selon Marty, elles font appel à des quantités importantes de sels minéraux qu'il faut éliminer, de même que l'excès d'aldéhyde et de sulfite ou de métabisulfite utilisés pour neutraliser ce dernier.

10 EP-A-02 75 796 et -03 49 428 décrivent des procédés d'obtention de nanoparticules d'une substance par une méthode de désolvatation consistant à mélanger deux phases de solvants, l'un étant non-solvant de la substance mais soluble dans l'autre solvant.

15 Les nanoparticules selon EP-A-03 49 428 sont préparées à certaines conditions c'est-à-dire, la température du solvant doit être inférieure à la température de coagulation de la protéine et le pH du non-solvant doit être éloigné du point isoélectrique de la protéine.

20 Selon la présente invention on propose comme matière de base des nanosphères, des cyclodextrines modifiées préparées par acylation de cyclodextrines naturelles. Elles ont l'avantage d'être biodégradables, leur administration est suivie d'une libération de la molécule active, et il est possible d'obtenir une biodégradabilité, convenablement programmée en faisant appel à des cyclodextrines modifiées différant entre elles par la nature de la chaîne alkyle du groupe acyle utilisé. De telles cyclodextrines modifiées et leur préparation sont notamment décrites par Ping Zhang, Chang-Chung Ling, A.W. Coleman, Parrot-Lopez et H. Galons dans Tetr. Lett. 32, N°24, 2769-70, 1991.

35 Ainsi l'invention a pour objet un procédé de

si elle est hydrosoluble.

La molécule active peut être un principe médicamenteux, un réactif biologique, un principe cosmétique, ou un produit chimique. L'invention permet d'obtenir des nanosphères de cyclodextrine modifiées seules (utilisables telles quelles) ou comprenant cette molécule active (emprisonnée dans sa structure).

Le solvant organique dans la phase (1) peut être un alcool tel que méthanol, éthanol, isopropanol, etc... ou une cétone telle que l'acétone.

L'eau ou un mélange aqueux (eau salée, acidifiée, alcalinisée, etc...) est le non-solvant dans la phase (2).

Le procédé peut être réalisé à différentes températures (qui influent peu sur son déroulement), notamment entre 0°C et la température d'ébullition des solvants. Le rapport des volumes phase (1)/phase (2) peut varier préférentiellement de 0,1 à 1.

Le(s) surfactif(s) est (sont) présent(s) notamment en une proportion de 0,1 à 10%, de préférence 0,2 à 2% en poids de la suspension colloïdale obtenue dans l'étape 3.

On entend par agitation modérée une agitation suffisante pour homogénéiser le mélange des phases (1) et (2), par exemple au moyen d'un barreau magnétique à 50-500 tr/min, par exemple 100 tr/min. Elle n'est pas indispensable pour de faibles quantités de produit.

Finalement, la suspension colloïdale de nanosphères peut être à volonté concentrée, stérilisée, tamponnée (par exemple au pH physiologique), et lyophilisée. Pour les sphères obtenues selon la présente invention, la préparation a l'avantage d'être réversible: on peut solubiliser les nanosphères et préparer les nanosphères à partir de cette solution suivant le mode opératoire. De plus les suspensions de nanosphères présentent une grande stabilité avec le temps.

Les nanosphères obtenues suivant l'invention

vecteurs de médicaments administrés avec ou sans excipient adéquat par voie orale, sous cutanée, intradermique, intramusculaire ou intraveineuse et leur diffusion dans les tissus les rend particulièrement intéressantes pour les traitements par voie générale.

Les nanosphères de la présente invention, contrairement aux nanoparticules formées d'un réseau dense, présentent l'avantage de permettre un taux d'incorporation nettement plus élevé. Ceci est dû à la possibilité de double charge, en premier lieu, une charge dans le réseau et en second lieu dans la cavité de la cyclodextrine à condition que la molécule invitée ait une conformation convenable par rapport à la cavité.

L'invention est illustrée par les exemples suivants :

Exemple 1

Préparation de nanosphères de cyclodextrine modifiée à 6 carbone.

On utilise une bêta-cyclodextrine dont les OH secondaires des unités glucose la formant ont été extérfiés par des groupes hexanoyle, préparée selon Ping Zhang et coll.

Phase 1

| | |
|-----------------------------------|-------|
| bêta-cyclodextrine modifiée à 6 C | 50 mg |
| acétone | 50 ml |

Phase 2

| | |
|--------------------------------|---------|
| Pluronic (R) F68 | 62,5 mg |
| eau déminéralisée ou distillée | 25 ml |

La phase 1 est ajoutée sous agitation magnétique à la phase 2. Le milieu devient immédiatement opalescent par formation de nanosphères de cyclodextrine modifiée. La taille moyenne des nanosphères mesurée par un diffractomètre à rayon laser (Nanosizer (R) de chez Coultronics) est de 180 nm avec un indice moyen de

Exemple 6

Préparation lyophilisée de nanosphères de cyclodextrine modifiée à 6 carbone.

On procède comme dans l'exemple 1, puis la suspension est lyophilisée. L'addition d'un cryoprotecteur (maltose, tréhalose...etc) n'est pas indispensable. La taille moyenne des particules mesurée juste après la lyophilisation demeure inchangée.

10

Exemple 7

Préparation de nanosphères de cyclodextrine modifiée à 12 carbone.

On procède comme dans l'exemple 1, en remplaçant la cyclodextrine modifiée à 6 carbone par la cyclodextrine modifiée à 12 carbone c'est-à-dire une beta-cyclodextrine acylée par des groupes dodecanoyle. La taille moyenne des nanosphères est de 172 nm avec un indice moyen de dispersion de 0,1. Ces nanosphères peuvent être stérilisées à l'autoclave et lyophilisées comme celles avec 6 carbone.

25

Exemple 8

Préparation de nanosphères de cyclodextrine modifiée à 14 carbone.

30

On procède comme dans l'exemple 1, en remplaçant la cyclodextrine modifiée à 6 carbone par la cyclodextrine modifiée à 14 carbone, c'est-à-dire acylée par des groupes tétradécanoyle. La taille moyenne des nanosphères est de 110 nm avec un indice moyen de dispersion de 0,1.

Les nanosphères de cyclodextrine modifiée à 14 carbone peuvent être stérilisées à l'autoclave et lyophilisées comme celles avec 6 carbone.

Exemple 12

Préparation de nanosphères en présence d'un sél.

On procède comme indiqué dans l'exemple 1, mais la phase aqueuse est additionnée de 90 mg de chlorure de sodium. 5 Après concentration de la suspension de nanoparticules jusqu'à un volume de 10 ml, correspondant compte tenu du chlorure de sodium à l'isotonie avec le sang, les nanosphères ont une taille moyenne de 200 nm avec un indice moyen de dispersion de 1.

10 La suspension demeure stable dans le temps et ne présente, après 14 mois de conservation, ni sémentation irréversible, ni variation de la taille des nanoparticules.

15

Exemple 13

Addition de non-solvant dans la phase du solvant.

On procède comme dans l'exemple 1, mais la cyclodextrine 20 est dissoute dans un mélange acétone/eau (90/10, v/v), au lieu d'acétone pure. La présence d'une faible proportion de non-solvant de la cyclodextrine dans un solvant, conduit à des nanosphères dont la taille moyenne est de 180 nm avec un indice moyen de dispersion de 0,5.

25

Exemple 14

Stabilité des nanosphères de cyclodextrine aux ultrasons.

On procède comme dans l'exemple 1. Après concentration 30 de la suspension de nanosphères de cyclodextrine jusqu'à un volume de 10 ml, on place la suspension de nanosphères de cyclodextrine dans un bain à ultrasons pendant trois heures.

La suspension demeure stable dans le temps et ne présente, 35 après 14 mois de conservation, ni sémentation

Exemple 18

Préparation de nanosphères contenant de l'amphotéricine B.

On procède comme dans l'exemple 1, mais on ajoute 6 mg 5 d'amphotéricine B dans la phase 1. Les nanosphères obtenues ont une taille moyenne de 180 nm et un indice de dispersion de 0,2. Après ultracentrifugation et dosage de l'amphotéricine dans la phase dispersante, la quantité de principe actif incorporé dans les nanosphères représente 10 90% de la quantité initiale.

Exemple 19

Préparation de nanosphères contenant un colorant lipophile, le soudan III.

15 On procède comme dans l'exemple 1, mais on ajoute 5 mg de soudan III dans la phase 1. Une faible quantité est précipitée et reste sur le filtre. Les nanosphères obtenues ont une taille moyenne de 130 nm et un indice de dispersion de 0,2.

20 Les nanosphères obtenues selon l'invention peuvent trouver des applications dans de nombreux secteurs techniques.

En tant que "vecteurs" de principe actif, en thérapeutique humaine et animale les nanosphères permettent 25 d'envisager :

d'atteindre de nouveau sites d'action, en particulier intracellulaires, voire intralysosomiaux ; d'utiliser de nouvelles voies d'administration pour les principes actifs connus, en augmentant la 30 stabilité et/ou l'absorption des principes actifs, ou en permettant la réalisation de formes injectables par voie intravasculaire, de principes actifs insolubles ;

35 de modifier la distribution tissulaire des principes actifs, par un meilleur ciblage vers des sites d'actions favorables et/ou un détournement des sites

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation d'un nouveau système colloïdal dispersible à base de cyclodextrine sous forme de nanosphères, caractérisé en ce que
 - 5 1) on prépare une phase liquide constituée essentiellement par une solution de cyclodextrine modifiée par des groupes acyle dans un solvant ou mélange de solvants organique(s) contenant ou non un surfactif et pouvant être additionnée d'une molécule active,
 - 10 2) on prépare une seconde phase liquide constituée essentiellement par de l'eau ou un mélange aqueux, contenant ou non un surfactif et pouvant être additionnée d'une molécule active, et
 - 15 3) on ajoute sous agitation modérée, l'une des phases liquides obtenues sous (1) ou (2) à l'autre, de manière à obtenir pratiquement instantanément une suspension colloïdale de nanosphères de cyclodextrine modifiée contenant le cas échéant ladite molécule active.
- 20 2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on élimine tout ou partie du solvant ou du mélange de solvants et de l'eau ou du mélange aqueux de manière à obtenir une suspension colloïdale de concentration voulue en nanosphères ou à obtenir un poudre de nanosphères.
- 25 3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que ledit solvant de la phase (1) est choisi parmi les alcools et les cétones ou leurs mélanges.
- 30 4. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la β -cyclodextrine modifiée est une β -cyclodextrine acylée par un groupe acyle aliphatique ou aromatique.
- 35 5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que la cyclodextrine modifiée est une bêta-

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. 5 A61K9/51

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl. 5 A61K ; B01J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X | FR,A,2 551 072 (SANDOZ) 1 March 1985 see page 4, line 32 - page 4, line 34 see page 5, line 1-34 see page 6, line 1-6 see page 9, line 24 - page 9, line 34 see page 10, line 21 - page 10, line 31 see page 11, line 18 - page 11, line 23 | 1,2,4-7, 11,12 |
| A | WO,A,8 400 294 (SCHRÖDER) 2 February 1984 see page 3, line 30 - page 3, line 37 see page 4, line 1-38 see page 5, line 1-22 see page 6, line 1-28 see page 8, line 19 - page 8, line 21 | 1,3,7, 11,12 |
| | | -/- |

| | | | |
|--------------------------|--|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | Further documents are listed in the continuation of Box C. | <input type="checkbox"/> | See patent family annex. |
|--------------------------|--|--------------------------|--------------------------|

| | |
|--|---|
| <p>Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> | <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> |
|--|---|

| | |
|--|--|
| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
| 31 August 1993 (31.08.93) | 16 September 1993 (16.09.93) |
| Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office | Authorized officer |
| Facsimile No. | Telephone No. |

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

FR 9300594
SA 75469

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 31/08/93

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|----------|---------------------|
| FR-A-2551072 | 01-03-85 | CH-A- | 656884 | 31-07-86 |
| | | AT-B- | 395584 | 25-01-93 |
| | | AU-B- | 575066 | 21-07-88 |
| | | AU-A- | 3234884 | 28-02-85 |
| | | BE-A- | 900406 | 22-02-85 |
| | | DE-A- | 3430852 | 14-03-85 |
| | | GB-A, B | 2145422 | 27-03-85 |
| | | JP-A- | 60076531 | 01-05-85 |
| | | LU-A- | 85514 | 24-04-85 |
| | | NL-A- | 8402547 | 18-03-85 |
| | | SE-B- | 462098 | 07-05-90 |
| WO-A-8400294 | 02-02-84 | SE-A- | 8404225 | 27-02-85 |
| | | AU-B- | 567434 | 19-11-87 |
| | | AU-A- | 1776083 | 08-02-84 |
| | | DE-A- | 3376797 | 07-07-88 |
| | | EP-A, B | 0113749 | 25-07-84 |
| EP-A-0274961 | 20-07-88 | US-A- | 4713249 | 15-12-87 |
| | | FR-A- | 2608942 | 01-07-88 |
| | | DE-A- | 3777793 | 30-04-92 |
| | | JP-A- | 63232840 | 28-09-88 |
| | | US-A- | 5049322 | 17-09-91 |
| | | US-A- | 5174930 | 29-12-92 |

III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS¹⁴(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR LA
DEUXIEME FEUILLE)

| Catégorie ¹⁵ | Identification des documents cités, ¹⁶ avec indication, si nécessaire des passages pertinents ¹⁷ | No. des revendications visées ¹⁸ |
|-------------------------|---|--|
| A | EP,A,0 274 961 (CNRS) 20 Juillet 1988 voir colonne 2, ligne 37 - colonne 2, ligne 53 voir colonne 3, ligne 1-55 voir colonne 4, ligne 1-44 voir colonne 5, ligne 10 - colonne 5, ligne 14 ----- | 1-3,9 |

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-----------|---|-------------------------------|
| X | US 5 641 515 A (RAMTOOLA ZEIBUN) 24 juin 1997 voir abrégé voir colonne 2, ligne 25-40; revendications 4,11,21; exemples 1-3 --- | 1,2,6-8, 12-22 |
| X | WO 92 04916 A (ST GEORGE S ENTERPRISES LTD) 2 avril 1992 voir page 69, alinéa 3 - page 70, alinéa 3 --- | 1-4,6-8, 12,13 |
| Y | US 4 913 908 A (COUVREUR PATRICK ET AL) 3 avril 1990 voir abrégé; revendications 24-29; exemples 8,12,13 --- | 1-23 |
| Y | WO 93 25195 A (CENTRE NAT RECH SCIENT ;SKIBA MOHAMED (FR); WOUESSIDJEWE DENIS (FR) 23 décembre 1993 voir abrégé; revendications 5,6; exemples 16,17 --- | 1-23 |
| Y | BAPAT, NITEEN ET AL: "Uptake capacity and adsorption isotherms of doxorubicin on polymeric nanoparticles: effect of methods of preparation" DRUG DEV. IND. PHARM., 1992, 18, 65-77, XP002085319 voir abrégé --- | 14-21 |
| T | FATTAL E ET AL: "Biodegradable polyalkylcyanoacrylate nanoparticles for the delivery of oligonucleotides" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, vol. 53, no. 1-3, 30 avril 1998, page 137-143 XP004121264 see conclusion voir page 139; figure 1 --- | 1-23 |
| A | COUVREUR P.: "Polyalkylcyanoacrylates as colloidal drug carriers" CRC CRIT. REV. THER. DRUG CARRIER SYST., 1988, 5/1 (1-20), XP002085327 USA voir page 13 - page 17 --- | 1-23 |
| A | SALINAS, C ET AL: "Coadjuvant effect in Combinations of carboplatin and poly(alkyl cyanoacrylate)." CIENC. PHARM., 1993, 3, 253-62, XP002085318 voir abrégé --- | 1-23 |
| | | -/- |

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-----------|--|-------------------------------|
| X, P | GIBAUD S ET AL: "Polyalkylcyanoacrylate nanoparticles as carriers for granulocyte -colony stimulating factor (G-CSF)" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, vol. 52, no. 1-2, 2 mars 1998, page 131-139 XP004113661 voir abrégé voir page 132, colonne 2 --- | 1, 2, 6-8, 12-22 |
| X, P | DUCHENE DOMINIQUE (A): "Cyclodextrins in targeting: Application to nanoparticles." ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, 1999, XP002104026 voir abrégé voir le document en entier ----- | 1-23 |

| Document brevet cité au rapport de recherche | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | | | Date de publication |
|---|------------------------|---|--|--|------------------------|
| US 5641515 A | 24-06-1997 | IE 950237 A | | | 16-10-1996 |
| | | AU 5286796 A | | | 23-10-1996 |
| | | CA 2217485 A | | | 10-10-1996 |
| | | EP 0820300 A | | | 28-01-1998 |
| | | WO 9631231 A | | | 10-10-1996 |
| | | JP 11503148 T | | | 23-03-1999 |
| | | NZ 304976 A | | | 29-04-1999 |
| | | ZA 9602671 A | | | 09-10-1996 |
| WO 9204916 A | 02-04-1992 | AT 166233 T | | | 15-06-1998 |
| | | AU 8514291 A | | | 15-04-1992 |
| | | DE 69129463 D | | | 25-06-1998 |
| | | DE 69129463 T | | | 17-09-1998 |
| | | EP 0548157 A | | | 30-06-1993 |
| | | EP 0861667 A | | | 02-09-1998 |
| | | AU 1153692 A | | | 17-08-1992 |
| | | CA 2099869 A | | | 08-07-1992 |
| | | DE 69218403 D | | | 24-04-1997 |
| | | DE 69218403 T | | | 26-06-1997 |
| | | WO 9211846 A | | | 23-07-1992 |
| | | EP 0566590 A | | | 27-10-1993 |
| | | JP 6504274 T | | | 19-05-1994 |
| | | US 5614652 A | | | 25-03-1997 |
| | | AU 670755 B | | | 01-08-1996 |
| | | AU 2481792 A | | | 05-04-1993 |
| | | EP 0601010 A | | | 15-06-1994 |
| | | FI 940923 A | | | 25-02-1994 |
| | | WO 9305174 A | | | 18-03-1993 |
| | | JP 7500724 T | | | 26-01-1995 |
| | | NO 940658 A | | | 25-02-1994 |
| | | US 5554498 A | | | 10-09-1996 |
| US 4913908 A | 03-04-1990 | FR 2504408 A | | | 29-10-1982 |
| | | AT 386550 B | | | 12-09-1988 |
| | | AT 159782 A | | | 15-02-1988 |
| | | CA 1205015 A | | | 27-05-1986 |
| | | EP 0064967 A | | | 17-11-1982 |
| | | JP 1731974 C | | | 17-02-1993 |
| | | JP 4019207 B | | | 30-03-1992 |
| | | JP 57190646 A | | | 24-11-1982 |
| WO 9325195 A | 23-12-1993 | FR 2692168 A | | | 17-12-1993 |
| | | AT 141161 T | | | 15-08-1996 |
| | | DE 69304065 D | | | 19-09-1996 |
| | | DE 69304065 T | | | 20-03-1997 |
| | | EP 0646003 A | | | 05-04-1995 |
| | | ES 2091012 T | | | 16-10-1996 |
| | | JP 7507784 T | | | 31-08-1995 |
| | | US 5718905 A | | | 17-02-1998 |

| DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS | | Revendications concernées de la demande examinée |
|---|--|---|
| Catégorie | Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes | |
| X, P | MONZA DA SILVEIRA A ET AL: "Combined poly(isobutylcyanoacrylate) and cyclodextrins nanoparticles for enhancing the encapsulation of lipophilic drugs." PHARM RES, JUL 1998, 15 (7) P1051-5, XP002085312 UNITED STATES * abrégé * * le document en entier * --- | 1-18 |
| X | EGEA, MARIA ANTONIA ET AL: "Entrapment of cisplatin into biodegradable poly(alkyl cyanoacrylate) nanoparticles" FARMACO, 1994, 49, 211-17, XP002085314 * abrégé * * page 215 - page 216 * --- | 1-3, 6-8, 11-18 |
| X | US 5 641 515 A (RAMTOOLA ZEIBUN) 24 juin 1997 * abrégé * * colonne 2, ligne 25-40; revendications 4, 11, 21; exemples 1-3 * --- | 1, 2, 6-8, 12-18 |
| X | WO 92 04916 A (ST GEORGE S ENTERPRISES LTD) 2 avril 1992 * page 69, alinéa 3 - page 70, alinéa 3 * --- | 1-4, 6-8, 12, 13 |
| Y | US 4 913 908 A (COUVREUR PATRICK ET AL) 3 avril 1990 * abrégé; revendications 24-29; exemples 8, 12, 13 * --- | 1-18 |
| Y | WO 93 25195 A (CENTRE NAT RECH SCIENT ; SKIBA MOHAMED (FR); WOUESSIDJEW DENIS (FR) 23 décembre 1993 * abrégé; revendications 5, 6; exemples 16, 17 * --- | 1-18 |
| | | -/- |
| 1 | Date d'achèvement de la recherche 25 novembre 1998 | Examinateur Gonzalez Ramon, N |
| CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES | | |
| X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire | | |
| T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant | | |

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 553616
FR 9802429

| DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS | | Revendications concernées de la demande examinée |
|---|---|---|
| Catégorie | Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes | |
| Y | BAPAT, NITEEN ET AL: "Uptake capacity and adsorption isotherms of doxorubicin on polymeric nanoparticles: effect of methods of preparation" DRUG DEV. IND. PHARM., 1992, 18, 65-77, XP002085319 * abrégé * | 14-18 |
| T | FATTAL E ET AL: "Biodegradable polyalkylcyanoacrylate nanoparticles for the delivery of oligonucleotides" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, vol. 53, no. 1-3, 30 avril 1998, page 137-143 XP004121264 see conclusion * page 139; figure 1 * | 1, 2, 6-8, 12-18 |
| A | COUVREUR P.: "Polyalkylcyanoacrylates as colloidal drug carriers" CRC CRIT. REV. THER. DRUG CARRIER SYST., 1988, 5/1 (1-20), XP002085327 USA * page 13 - page 17 * | 1-18 |
| A | SALINAS, C ET AL: "Coadjuvant effect in Combinations of carboplatin and poly(alkyl cyanoacrylate)." CIENC. PHARM., 1993, 3, 253-62, XP002085318 * abrégé * | 1-18 |
| | | DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6) |
| 1 | Date d'achèvement de la recherche 25 novembre 1998 | Examinateur Gonzalez Ramon, N |
| CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES | | |
| X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire | | |
| T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant | | |

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRELIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO.**

FA 553616
FR 9802429

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets,
ni de l'Administration française

25-11-1998

| Document brevet cité au rapport de recherche | | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | | Date de publication |
|---|---|------------------------|---|------------|------------------------|
| US 5641515 | A | 24-06-1997 | IE | 950237 A | 16-10-1996 |
| | | | AU | 5286796 A | 23-10-1996 |
| | | | CA | 2217485 A | 10-10-1996 |
| | | | EP | 0820300 A | 28-01-1998 |
| | | | WO | 9631231 A | 10-10-1996 |
| WO 9204916 | A | 02-04-1992 | AT | 166233 T | 15-06-1998 |
| | | | AU | 8514291 A | 15-04-1992 |
| | | | DE | 69129463 D | 25-06-1998 |
| | | | DE | 69129463 T | 17-09-1998 |
| | | | EP | 0548157 A | 30-06-1993 |
| | | | EP | 0861667 A | 02-09-1998 |
| | | | AU | 1153692 A | 17-08-1992 |
| | | | CA | 2099869 A | 08-07-1992 |
| | | | DE | 69218403 D | 24-04-1997 |
| | | | DE | 69218403 T | 26-06-1997 |
| | | | WO | 9211846 A | 23-07-1992 |
| | | | EP | 0566590 A | 27-10-1993 |
| | | | JP | 6504274 T | 19-05-1994 |
| | | | US | 5614652 A | 25-03-1997 |
| | | | AU | 670755 B | 01-08-1996 |
| | | | AU | 2481792 A | 05-04-1993 |
| | | | EP | 0601010 A | 15-06-1994 |
| | | | FI | 940923 A | 25-02-1994 |
| | | | WO | 9305174 A | 18-03-1993 |
| | | | JP | 7500724 T | 26-01-1995 |
| | | | NO | 940658 A | 25-02-1994 |
| | | | US | 5554498 A | 10-09-1996 |
| US 4913908 | A | 03-04-1990 | FR | 2504408 A | 29-10-1982 |
| | | | AT | 386550 B | 12-09-1988 |
| | | | AT | 159782 A | 15-02-1988 |
| | | | CA | 1205015 A | 27-05-1986 |
| | | | EP | 0064967 A | 17-11-1982 |
| | | | JP | 1731974 C | 17-02-1993 |
| | | | JP | 4019207 B | 30-03-1992 |
| | | | JP | 57190646 A | 24-11-1982 |
| WO 9325195 | A | 23-12-1993 | FR | 2692168 A | 17-12-1993 |
| | | | AT | 141161 T | 15-08-1996 |
| | | | DE | 69304065 D | 19-09-1996 |
| | | | DE | 69304065 T | 20-03-1997 |
| | | | EP | 0646003 A | 05-04-1995 |
| | | | ES | 2091012 T | 16-10-1996 |
| | | | JP | 7507784 T | 31-08-1995 |
| | | | US | 5718905 A | 17-02-1998 |

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82